

<https://helda.helsinki.fi>

Perinnöllisissä melanoomissa on eroja

Kivelä, Tero

2019

Kivelä , T & Turunen , J 2019 , ' Perinnöllisissä melanoomissa on eroja ' , Suomen
lääkärilehti , Vuosikerta. 74 , Nro 17 , Sivut 1026-1027 . <
<https://www.laakarilehti.fi/pdf/2019/SLL172019-1026.pdf> >

<http://hdl.handle.net/10138/315623>

publishedVersion

Downloaded from Helda, University of Helsinki institutional repository.

This is an electronic reprint of the original article.

This reprint may differ from the original in pagination and typographic detail.

Please cite the original version.

TONI SEPPÄLÄgastroenterologisen kirurgian
erikoislääkäri**LAURA-RENKONEN SINISALO**gastroenterologisen kirurgian
erikoislääkäri**ANNA LEPISTÖ**gastroenterologisen kirurgian
erikoislääkäriHUS Vatsakeskus, Meilahden
sairaala**SIDONNAISUUDET**

Ei sidonnaisuuksia.

KIRJALLISUUSLUETTELO
pdf-versiossa
www.laakarilehti.fiSisällysluettelot
SLL 17/2019

Lynchin oireyhtymä ei lisää rintasyövän riskiä

Luimme suurella mielenkiinnolla LT Minna Kankuri-Tammilehdon ym. katsausartikkelin syövän perinnöllisyydestä Lääkärilehdestä 14/2019 (1).

Kirjoittajat esittävät yhden takautuvan tutkimuksen (2) perusteella, että Lynchin oireyhtymään (LS) liittyy kohonnut rintasyöpäriski. Tässä Roberts ym. tutkivat ituradan geenipaneelien testaustuloksia ($n = 50\,000$) ja löysivät joukosta 423 potilasta, joilta löytyi LS:lle altistava patogeeninen variantti. Heidän joukostaan merkittävä osa *MSH6*- ja *PMS2*-geenien patogeenisten varianttien kantajista oli sairastunut rintasyöpään ja riskiä pidettiin näin ollen 2–3-kertaisena muuhun väestöön nähden.

Tutkimusta kritisoitiin voimakkaasti, syystäkin (3,4). Tutkijat eivät mm. maininneet, miksi geenitestit oli alun perin tehty, vaikka aiemmissa saman ryhmän raporteissa yli puolet oli tehty rintasyöpään sairastumisen takia. Tutkimusta räsivät siis hankalat valikoitumis- ja esiinikaivuharhat, mutta niitä ei ollut menetelmällisesti asiallisesti käsitelty. Lisäksi Robertsin tutkimus – kuten itse asiassa Lääkärilehden katsauskaan – ei käsitellyt lainkaan jo olemassa olevaa prospektiivista tutkimustietoa LS:n rintasyöpäriskistä.

Yli 24 000 seurantavuoden etenevässä tutkimuksessa ei havaittu LS:lle altistavan geenivariantin kantajien rintasyövän riskin, geenistä riippumatta, juuri eroavan vertailuväestön riskistä (5–7).

Tulos on jo ehditty validoida toisella samankokoisella prospektiivisella aineistolla, yli 51 000 seurantavuodella ja esitetty julkisesti: rintasyövän riski ei ole merkittävästi kohonnut LS:ssa. Maa-liskuussa tuloksiaan esitellyt yhdysvaltalaisutkijoiden ryhmä oli analysoinut retrospektiivisesti yli 400 000 Myriad Geneticsin geenipaneelia, ja löysi niistä 3 362 patogeenisen variantin kantajaa. Standardized incidence ratio (SIR) verrattuna vertailuväestöön oli *MSH6*-kantajille 0,90 (95 %:n LV 0,77–1,05) ja *PMS2*-kantajille 1,03 (0,90–1,17) (Kupfer ym. InSiGHT 2019, abstrakti).

Samassa Lääkärilehden teemanumerossa LT Tanja Saarela pohti, kenet kuuluu lähettää perinnöllisyysneuvontaan (8). Perinnöllisyyslääkäreiden osaaminen on hyvin kysyttyä, keskittynyt yliopistosairaaloihin ja potilaiden hoitopäisy on jonojen vuoksi viivästynyt useilla paikkakunnilla. Mikäli melko tavallistenkin riskigeenien testaus ja neuvonta aiotaan pitää vain perinnöllisyyslääketieteen erikoislääkäreiden käsissä, täytyy vastaanotto toiminta pystyä järjestämään siten ettei jonoja synny.

Pullonkaulan vaihtoehtona on huolehtia koulutuksesta ja ohjeista, joiden turvin tavallisimpia riskipotilaita hoitavat erikoislääkärit erikoisalastaan riippumatta osaisivat antaa geenidiagnostiikkaan, testaukseen ja sukulaisten informointiin liittyvää neuvontaa osana kokonaisvaltaista hoitoa. ●

Perinnöllisissä melanoomissa on eroja

Kollegat Kankuri-Tammilehto, Vihinen ja Schleutker ovat laatineet syövän perinnöllisyydestä kerrassaan erinomaisen katsauksen (1), joka julkaistiin osana Lääkärilehden 14/2019 perinnöllisyysteemaa. Haluaisimme täsmentää katsausta siltä osin kuin kirjoittajat – kuten lähes poikkeuksetta tapahtuu – puhuvat yleisesti melanoomasta mainitsematta, että he tarkoittavat ihon (ja limakalvojen) melanomia.

Suonikalvoston melanooma on toki paljon ihomelanomaa harvinaisempi kasvain, mutta uusia tapauksia löytyy Suomestakin silti lähes seitsemänkymmentä vuodessa. Syövän perinnöllisyydestä puhuttaessa eron tekemisellä on käytännön merkitystä.

Katsauksen mukaan perinnöllinen melanooma on Suomessa hyvin harvinainen, mikä pitää ihomelanooman suhteen paikkansa. Kuten

TERO KIVELÄLKT, professori
Helsingin yliopisto
yliääkäri**JONI TURUNEN**

LT, erikoislääkäri

HUS Pää- ja kaulakeskus,
silmätautien klinikka

SIDONNAISUUDET

Tero Kivelä: Apuraha (Suomen Syöpäsäätiö).
Joni Turunen: Apuraha (Silmäsäätiö),
Luentopalkkio (Blueprint Genetics).

KIRJALLISUUSLUETTELO
pdf-versiossa
www.laakarilehti.fi

Sisällysluettelot
SLL 17/2019

oman ryhmämme tutkimus on vahvistanut, suonikalvon melanoomista kuitenkin 2 % aiheutuu *BAP1*-geenin ituradassa vallitsevasti periytyvistä virheistä (2,3). Suonikalvoston melanooma on yleisin syöpä, jonka synnylle tämän geenin virhe altistaa (36 % lähdökeistä ja 16 % geenivirheen muista kantajista kirjallisuuden mukaan), kolmen seuraavan ollessa mesotelioma (vastaavasti 25 % ja 17 %), ihomelanooma (23 % ja 12 %) ja munuaissyöpä (13 % ja 8 %), vaikkakin perinnöllisistä ihomelanoomista vain pieni osa aiheutuu tämän geenin virheistä (4). *BAP1*-geenivirhettä kantavien seurantaan tarvitaan ihotautilääkärin lisäksi näin ollen silmätautien erikoislääkäri ja radiologi (5).

Vaikkakaan yleisesti hyväksyttyä ohjetta ei ole vielä annettu, *BAP1*-geenivirheen suhteen perinnöllisyys selvitys kannattaa nykytietämyksen mu-

kaan tehdä, jos suvussa on suonikalvoston melanooman lisäksi ainakin yksi toinen jäsen, jolla on ollut jokin mainituista neljästä kasvaintyyppistä (3,5). Ei siis ole tarpeen löytää kolmea melanoomaa, kuten katsauksen mukaan on tarkoituksenmukaista menetellä ihomelanoomien suhteen.

Ihomelanoomaa ja suonikalvoston melanoomaa yhdistää se kirjoittajien mainitsema seikka, ettei kaikkia alttiutegenejä todennäköisesti vielä tunneta. *BAP1*-geenivirheet selittävät ainoastaan neljäsosan suvuttaisista suonikalvoston melanoomista (3,5).

Mainittakoon lopuksi, että vaikka vähäisempi altistuminen auringonvalolle selittää pienemmän alttiuden saada ihomelanooma, kuten kirjoittajat mainitsevat, suonikalvoston melanooma käyttäytyy juuri päinvastoin. Se on Pohjoismaissa neljää kertaa yleisempi kuin Etelä-Euroopassa (6). ●

MINNA KANKURI-TAMMILEHTO

LT, perinnöllisyyslääketieteen erikoislääkäri, kliininen opettaja
TYKS, medisiininen toimialue,
kliininen genetiikka
Turun yliopisto, biolääketieteen laitos

PIA VIHINEN

dosentti, LT, syöpätautien ja sädehoidon erikoislääkäri, johtaja
TYKS, operatiivisen toiminnan ja syöpätautien toimialue,
syöpätautien klinikka
Läntinen Syöpäkeskus FICAN West

JOHANNA SCHLEUTKER

professori, FT, yligeneetikko
Turun yliopisto,
biolääketieteen laitos
TYKS, laboratoriotomialue,
genomiikka

KIRJALLISUUSLUETTELO
pdf-versiossa
www.laakarilehti.fi

Sisällysluettelot
SLL 17/2019

Keskustelu on tärkeää tiedon määrän kasvaessa

Käsittelimme katsausartikkelissa (1) syöpägenetiikan merkitystä potilaan ja sukulaisten ennusteen parantamiseksi ja syöpäriskin vähentämiseksi. Suureen syöpäriskin liittyvät geenit tunnetaan nykyään varsin hyvin, mutta keskiuuden riskin genejä koskeva tieto muuttuu alati. HUS:n gastrokirurgien kommentti (2) koskee artikkelimme viittausta tiettyihin Lynchin oireyhtymään yhdistettyihin geeneihin (*MSH6* ja *PMS2*) liitetystä keskiuudesta rintasyöpäriskistä (3). Ansiokkaassa kommentissa viitataan Suomessa tehtyyn pitkäaikaisseurantatutkimukseen, jossa ei ollut näyttöä lisääntyneestä rintasyöpäriskistä (4).

Artikkelissa toimme esille Lynchin oireyhtymän toteamisen merkityksen ennusteen kannalta ja seurantasuosituksen, johon kuuluvat suoliston tähtystys ja kohdun seuranta. Rintojen seurantaa ei Lynchin oireyhtymässä ole suositeltu (5,6).

Käsittelimme tämän hetkistä tutkimusintressiä eri geeneihin liittyvän keskiuuden syöpäriskin selvittämiseksi. Korostimme kansallisen keskustelun tärkeyttä uusien tutkimustulosten merkityksestä. Syöpägenetiikan alalla voimak-

kaasti lisääntyvä uusi tieto on johtanut siihen tilanteeseen, että kansallinen nopeasti reagoiva keskustelu on hyvin tärkeää.

Perinnöllisyyslääkärien viime syksynä perustamassa syöpätyöryhmässä voidaan tarpeen mukaan luoda nopeastikin uusia kansallisia neuvontakäytäntöjä.

Kiitos myös HUS:n silmälääkäreille, jotka nostivat esille silmän suonikalvoston melanoomaan liittyvät mielenkiintoiset tutkimustulokset. Rinta- ja munasarjasyöpäalttiuden, suolistosyöpäalttiuden ja NF1-tautiepäilyn osalta on kansainvälisesti varsin vakiintuneita lähetekriteerejä. Muutoin artikkelissa mainitut esimerkit ovat tilanteita, joissa ainakin voi tehdä lähetteen perinnöllisyys selvittelyihin.

Perinnöllisyyslääkärien yksi erityisosaamisalue on eri kansallisten ja kansainvälisten laboratoriorien geenitutkimuksien vertailu ja uusimman geenitiedon huomioiminen suunniteltaessa potilaalle diagnostisia tutkimuksia.

Gastrokirurgien huoli perinnöllisyyslääkärien palvelujen saatavuudesta on aiheellinen. ●

Lynchin oireyhtymä ei lisää rintasyövän riskiä

KIRJALLISUUTTA

- 1 Kankuri-Tammilehto M, Vihinen P, Schleutker J. Syövän perinnöllisyys. Suom Lääkäril 2019;74:880–7.
- 2 Roberts ME, Jackson SA, Susswein LR ym. MSH6 and PMS2 germ-line pathogenic variants implicated in Lynch syndrome are associated with breast cancer. Genet Med 2018;20:1167–74.
- 3 Evans DG, Woodward ER, Lalloo F ym. Are women with pathogenic variants in PMS2 and MSH6 really at high lifetime risk of breast cancer? Genet Med 2018; 14.12.2018.
- 4 Broeke ten SW, Suerink M, Nielsen M. Response to Roberts et al. 2018: is breast cancer truly caused by MSH6 and PMS2 variants or is it simply due to a high prevalence of these variants in the population? Genet Med 2019;21:256–7.
- 5 Møller P, Seppälä T, Bernstein I ym. Cancer incidence and survival in Lynch syndrome patients receiving colonoscopic and gynaecological surveillance: first report from the prospective Lynch syndrome database. Gut 2017;66:464–72.
- 6 Møller P, Seppälä TT, Bernstein I ym. Cancer risk and survival in path_MMR carriers by gene and gender up to 75 years of age: a report from the Prospective Lynch Syndrome Database. Gut 2018;67:1306–16.
- 7 Møller P, Seppälä T, Bernstein I ym. Incidence of and survival after subsequent cancers in carriers of pathogenic MMR variants with previous cancer: a report from the prospective Lynch syndrome database. Gut 2016, June 2016.
- 8 Saarela T. Kenet kuuluu lähettää perinnöllisyysneuvontaan? Suom Lääkäril 2019;74:887–9.

Perinnöllisissä melanoomissa on eroja

KIRJALLISUUTTA

- 1 Kankuri-Tammilehto M, Vihinen P, Schleutker J. Syövän perinnöllisyys. Suom Lääkäril 2019;74:880–6.
- 2 Turunen JA, Markkinen S, Wilska R ym. BAP1 germline mutations in Finnish patients with uveal melanoma. Ophthalmology 2016;123:1112–7.
- 3 Repo P, Järvinen R-S, Jäntti JE ym. Population-based analysis of BAP1 germline variations in patients with uveal melanoma. Hum Mol Genet 10.4.2019. doi:10.1093/hmg/ddz076
- 4 Walpole S, Pritchard AL, Cebulla CM ym. Comprehensive study of the clinical phenotype of germline BAP1 variant-carrying families worldwide. J Natl Cancer Inst 2018;110:1328–41.
- 5 Rai K, Pilarski R, Cebulla CM, Abdel-Rahman MH. Comprehensive review of BAP1 tumor predisposition syndrome with report of two new cases. Clin Genet 2016;89:285–94.
- 6 Virgili G, Gatta G, Ciccolallo L ym. Incidence of uveal melanoma in Europe. Ophthalmology 2007;114:2309–15.

Keskustelu on tärkeää tiedon määrän kasvaessa

KIRJALLISUUTTA

- 1 Kankuri-Tammilehto M, Vihinen P, Schleutker J. Syövän perinnöllisyys. Suom Lääkäril 2019;74:880–7.
- 2 Seppälä T, Renkonen-Sinisalo L, Lepistö A. Lynchin oireyhtymä ei lisää rintasyövän riskiä. Suom Lääkäril 2019;74:1026.
- 3 Roberts ME, Jackson SA, Susswein LR ym. MSH6 and PMS2 germ-line pathogenic variants implicated in Lynch syndrome are associated with breast cancer. Genet Med 2018;20:1167–74.
- 4 Møller P, Seppälä TT, Bernstein I ym. Cancer risk and survival in path_MMR carriers by gene and gender up to 75 years of age: a report from the Prospective Lynch Syndrome Database. Gut 2018;67:1306–16.
- 5 Crosbie EJ, Ryan NAJ, Arends MJ ym. The Manchester International Consensus Group recommendations for the management of gynecological cancers in Lynch syndrome. Genet Med 28.3.2019 [Epub ahead of print]. doi: 10.1038/s41436-019-0489-y.
- 6 Vasen HF, Blanco I, Aktan-Collan K ym. Revised guidelines for the clinical management of Lynch syndrome (HNPCC): recommendations by a group of European experts. Gut 2013;62:812–23.

SIDONNAISUDET

Minna Kankuri-Tammilehto:
Luentopalkkiot (Turun lääketiede-
päivät).
Pia Vihinen: Advisory board (MSD,
Novartis, BMS), luontopalkkiot
(Roche, BMS, Novartis), korvaus
käsikirjoituksen valmistelusta
(BMS), lisenssitulot ja tekijänpalk-
kiot (Syöpätaudit-kirja, Lääkärin
käsikirja), kongressimatkakulut
(Amge, Novartis, MSD, Sanofi,
Pierre-Fabre).
Johanna Schleutker: Luentopalkkio
(Astellas Pharma).